

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 C07H 15/252	A1	(11) 国際公開番号 WO99/29708 (43) 国際公開日 1999年6月17日(17.06.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/05391 (22) 国際出願日 1998年12月1日(01.12.98) (30) 優先権データ 特願平9/350157 1997年12月5日(05.12.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) メルシヤン株式会社(MERCIAN CORPORATION)[JP/JP] 〒104-8305 東京都中央区京橋一丁目5番8号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 城道 修(JOHDO, Osamu)[JP/JP] 〒252-0804 神奈川県藤沢市湘南台4-27-11 ヴィラハイツ湘南203 Kanagawa, (JP) 中村清知(NAKAMURA, Kiyotomo)[JP/JP] 〒866-0017 熊本県八代市三楽町3-14 Kumamoto, (JP) 吉岡武男(YOSHIOKA, Takeo)[JP/JP] 〒252-1124 神奈川県綾瀬市吉岡1782-10 Kanagawa, (JP) (74) 代理人 弁理士 小田島平吉, 外(ODAJIMA, Heikichi et al.) 〒107-0052 東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館 小田島特許事務所 Tokyo, (JP)	(81) 指定国 AU, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, RU, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	
(54)Title: CRYSTALLINE ANTHRACYCLINE ANTIBIOTIC AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME (54)発明の名称 結晶質アントラサイクリン抗生物質およびその製造方法 (57) Abstract A crystalline anthracycline antibiotic having a specified characteristic 2θ value according to powder X-ray diffractometry and being excellent in chemical and physical properties; and a process for producing the crystal involving the step of crystallization from a combination of a specified poor solvent therefor and a good solvent.		

(57)要約

X線粉末回折法により測定した場合に、特定の特徴的な 2θ 値を有するアントラサイクリン抗生物質の結晶質、ならびにかような結晶質の製造方法が開示される。該製造方法は、該抗生物質に対する特定の貧溶媒と溶解性溶媒の組み合わせ使用を伴う晶析工程を含んでなる。かような結晶質は優れた化学的および物理的特性を有する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シエラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサウ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	共和国	TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	ML モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MN モンゴリア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	MX メキシコ	VN ヴェトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジェール	YU ユーゴスラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PL ポーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CZ チェコ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KR 韓国	RU ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SD スーダン	
EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン	

国際調査

国際出願番 PCT/J P 98/05391

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ C 07 H 15 / 25 2

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ C 07 H 15 / 25 2

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 5-399, B2 (ビオカール ジョージセルジャール) 5. 1月. 1993 (05. 01. 93) & EP, 306541, A & AU, 8775669, A & DK, 8703560, A & FI, 8703062, A & DE, 3775928, G & ES, 2027662, T3	1-6
A	JP, 59-118797, A (ファーマリア・カルロ・エルバ・ソシエタ・ペル・アツイオーニ) 9. 7月. 1984 (09. 07. 84) 例 2 を参照。 & BE, 898506, A & DE, 3345445, A & GB, 2133005, A & FR, 2538394, A & NL, 8304327, A & SE, 8307134, A & AU, 8322455, A & DK, 8305940, A & FI, 8304650, A & PT, 77883, A & HU, 35270, T & ES, 8504758, A & CA, 1204738, A & CH, 657623, A & AT, 8304400, A & IT, 1155446, B & US, 4861870, A & KR, 9200102, B1	1-6

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 02. 99

国際調査報告の発送日

16.02.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

4C 9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

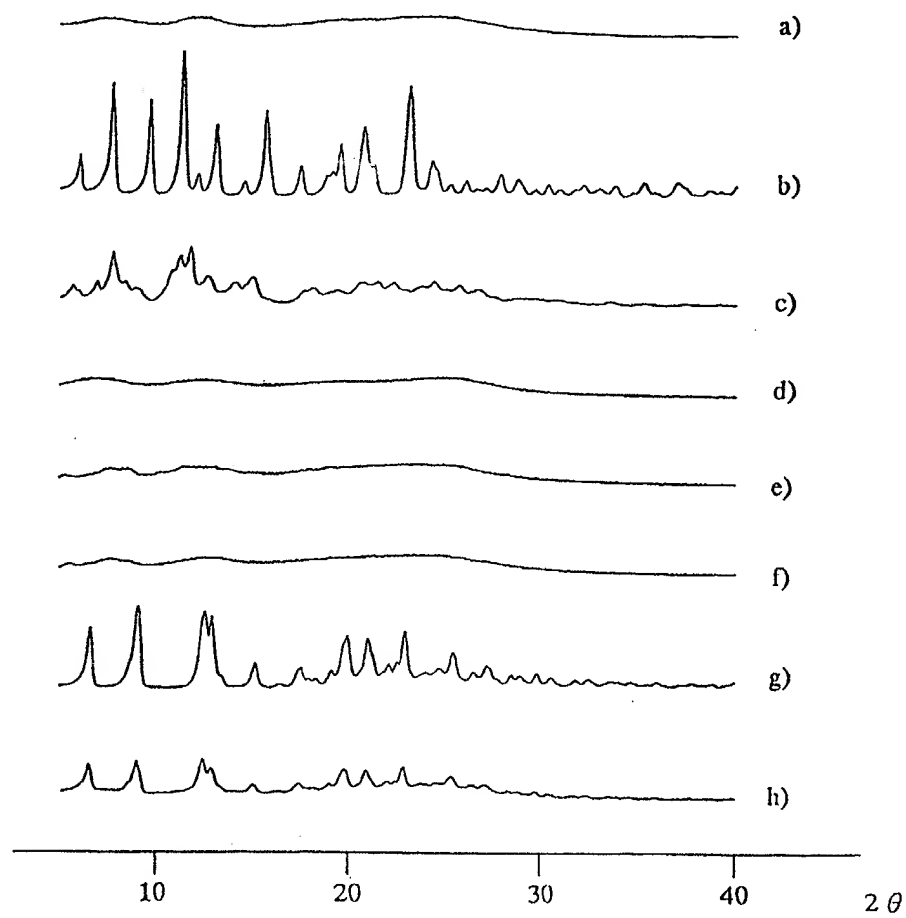
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05391

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁶ C07H15/252				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁶ C07H15/252				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	JP, 5-399, B2 (Biogal Gyogyszergyar), 5 January, 1993 (05. 01. 93) & EP, 306541, A & AU, 8775669, A & DK, 8703560, A & FI, 8703062, A & DE, 3775928, G & ES, 2027662, T3	1-6		
A	JP, 59-118797, A (Farmitalia Carlo Erba S.p.A.), 9 July, 1984 (09. 07. 84), Refer to Example 2 & BE, 898506, A & DE, 3345445, A & GB, 2133005, A & FR, 2538394, A & NL, 8304327, A & SE, 8307134, A & AU, 8322455, A & DK, 8305940, A & FI, 8304650, A & PT, 77883, A & HU, 35270, T & ES, 8504758, A & CA, 1204738, A & CH, 657623, A & AT, 8304400, A & IT, 1155446, B & US, 4861870, A & KR, 9200102, B1	1-6		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>			
Date of the actual completion of the international search 8 February, 1999 (08. 02. 99)		Date of mailing of the international search report 16 February, 1999 (16. 02. 99)		
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer		
Facsimile No.		Telephone No.		

【図 1】



6.18、7.88、9.82、11.60、13.30、15.80、20.88 および23.12

を有する該抗生物質の結晶質を製造する方法であって、

前記含有溶液が前記抗生物質の貧溶媒と該貧溶媒に相溶性であり、かつ該抗生物質を溶解しうる溶媒との組み合わせからなる溶媒系を用いて調製される工程、ならびにこうして調製された該溶液が晶析処理に供される段階を含んでなる方法。

3. 前記貧溶媒が少なくとも1-ブタノールを含むものである請求項2記載の方法。

10 4. 前記貧溶媒が1-ブタノール、1-ブタノール/アセトン、1-ブタノール/ヘキサン及び1-ブタノール/ジイソプロピルエーテルからなる群より選ばれる請求項2記載の方法。

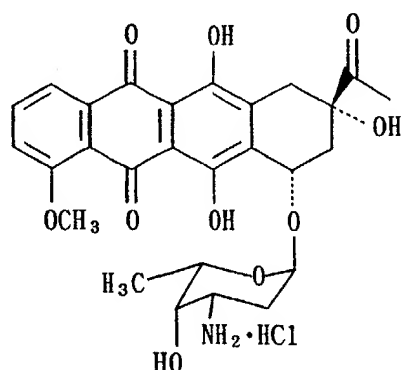
5. 前記貧溶媒が1-ブタノール、1-ブタノール/アセトン、1-ブタノール/ヘキサン及び1-ブタノール/ジイソプロピルエーテルからなる群より選ばれ、そして貧溶媒と組み合わせられる該抗生物質を溶解しうる溶媒が水、メタノール、エタノール及びこれらのいずれか2種以上の混合物からなる群より選ばれる、請求項2記載の方法。

6. 式(I)で表される抗生物質を5~20倍重量部のメタノールに溶解し、次いで、こうして得られた溶液に該メタノールに対して1~20倍容量部の1-ブタノールまたは1-ブタノール/アセトン、1-ブタノール/ヘキサンもしくは1-ブタノール/ジイソプロピルエーテルの混合液(混合液中、アセトン、ヘキサンもしくはジイソプロピルエーテルは、60容量%まで占めることができる)を加え、5~35℃の範囲内の温度下で晶析する、工程を含んでなる請求項2記載の方法。

請 求 の 範 囲

1. 次式 (I)

5



(I)

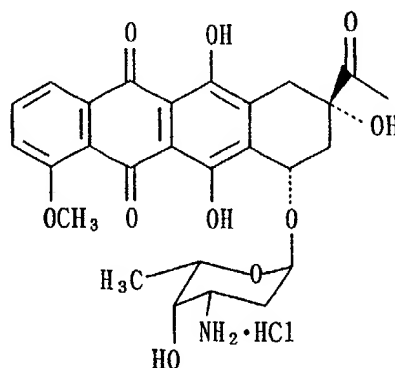
10 で表されるアントラサイクリン抗生物質の結晶質であって、X線粉末回折法により測定した場合の特徴的な 2θ 値($^{\circ}$)として、少なくとも

6.18、7.88、9.82、11.60、13.30、15.80、20.88 および23.12

を有する結晶質。

15 2. 次式 (I)

20



(I)

で表されるアントラサイクリン抗生物質の含有溶液から、X線粉末回折法により測定した場合の特徴的な 2θ 値($^{\circ}$)として、少なくとも

GC 分析条件

操作条件

- 検 出 器 : 水素炎イオン化検出器
- カ ラ ム : 島津CBP 10-S25-050
- 5 カラム温度 : 40℃で5分間実施し、次いで5分間で80℃に昇温維持する。
- 気化室温度 : 200° 付近の一定温度
- キャリアーガス : ヘリウム
- 流 量 : 内標準物質 (ジオキサン) の保持時間が約6分になるような一定流量
- 10

産業上の利用可能性

- 本発明によれば、吸湿性や残留溶媒が低減し、かつ化学的安定性の向上した塩酸DMの結晶質、ならびにそれらを容易に得ることのできる製造方法が提供される。したがって、本発明は医薬品または医薬品原体の
- 15 製造業等で利用できる。

例 1 2 で使用したのと同じ試料を、それぞれ 60℃ の条件下に 1 ヶ月間気密容器中で保存し、HPLC で分析定量し、試料中の含量を算出した。結果を下記表 2 に示す。

表 2

5	粉末	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5	例 6	例 7	例 8
	DM の残存率 (%)	91.4	100	97.1	90.4	97.5	94.2	97.2	96.5

上記より、例 2 の結晶性粉末は優れた化学的安定性を有することが認められる。

10 HPLC 分析条件

カラム：YMC A-312 (ODS) (ワイ・エム・シー社製)

移動相：アセトニトリル-水 (38 : 62) (pH 2.2、リン酸で)

流速：約 1.5 ml/min

検出：254 nm

15 例 1 4 : 残留溶媒

例 1 2 で使用したのと同じ試料を、それぞれガスクロマトグラフィー (GC 分析) にかけて、残留溶媒量を測定した。結果を下記に示す。

表 3

		結晶形態							
20	粉末	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5	例 6	例 7	例 8
	残留溶媒 (%)	0.14	0.40	0.03	0.50	0.19	0.18	0.05	0.95

上記より、例 2 の結晶性粉末の残留溶媒は許容できる範囲内であることが認められる。

例 10 (本発明)

0.5 g の塩酸 DM をメタノール 5 mL に溶解した。室温下、この溶液に 1-ブタノールとヘキサンの混液 (3 : 2) 50 mL を添加して沈殿を生じさせた後、沈殿物を濾取、乾燥 (60℃、16 時間、減圧下) することにより赤褐色の結晶性粉末 0.38 g を得た。この粉末の X 線粉末回折法の測定結果は、図 1 の b) と同じパターンであった。

例 11 (本発明)

0.5 g の塩酸 DM をメタノール 5 mL に溶解した。室温下、この溶液に 1-ブタノールとジイソプロピルエーテルの混液 (3 : 2) 50 mL を添加して沈殿を生じさせた後、沈殿物を濾取、乾燥 (60℃、16 時間、減圧下) することにより赤褐色の結晶性粉末 0.38 g を得た。この粉末の X 線粉末回折法の測定結果は、図 1 の b) と同じパターンであった。

例 12 : 吸湿性試験

例 1 ~ 8 で得られた粉末 (または結晶) を、それぞれ 30℃、相対湿度 32 ~ 91% の条件下に保存し、定常になるまで水分含量を測定した。水分の増減量から計算した臨界相対湿度を下記表 1 に示す。

表 1

粉末	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5	例 6	例 7	例 8
臨界相対湿度 (%)	34	73	41	28	29	29	41	53

上記より、例 2 (本発明) で得られる結晶質塩酸 DM は吸湿性が極めて低いことが認められる。

例 13 : 化学的安定性試験

例 6 (比較例)

2 g の塩酸 DM をメタノール 20 mL に溶解した。室温下、この溶液に 2-プロパノール 200 mL を添加して沈殿を生じさせた後、沈殿物を濾取、乾燥 (60℃、16 時間、減圧下) することにより赤褐色の粉末 1.3 g を得た。この粉末の X 線粉末回折法の測定結果は、図 1 の f) のとおりであった。

例 7 (比較例)

2 g の塩酸 DM をメタノール 20 mL に溶解した。室温下、この溶液に n-ヘキサン 200 mL を添加して沈殿を生じさせた後、沈殿物を濾取、乾燥 (60℃、16 時間、減圧下) することにより赤褐色の結晶性粉末 1.3 g を得た。この粉末の X 線粉末回折法の測定結果は、図 1 の g) のとおりであった。

例 8 (比較例)

2 g の塩酸 DM をメタノール 20 mL に溶解した。室温下、この溶液にイソプロピルエーテル 200 mL を添加して沈殿を生じさせた後、沈殿物を濾取、乾燥 (60℃、16 時間、減圧下) することにより赤褐色の結晶性粉末 1.6 g を得た。この粉末の X 線粉末回折法の測定結果は、図 1 の h) のとおりであった。

例 9 (本発明)

0.5 g の塩酸 DM をメタノール 5 mL に溶解した。室温下、この溶液に 1-ブタノールとアセトンの混液 (2 : 3) 50 mL を添加して沈殿を生じさせた後、沈殿物を濾取、乾燥 (60℃、16 時間、減圧下) することにより赤褐色の結晶性粉末 0.28 g を得た。この粉末の X 線粉末回折法の測定結果は、図 1 の b) と同じパターンであった。

例 2 (本発明)

2 g の塩酸 DM をメタノール 20 mL に溶解した。室温下、この溶液に 1-ブタノール 200 mL を添加して沈殿を生じさせた後、沈殿物を濾取、乾燥 (60℃、16 時間、減圧下) することにより赤褐色の結晶性粉末 1.4 g を得た。この粉末の X 線粉末回折法の測定結果は、図 1 の b) のとおりであった。

例 3 (比較例)

2 g の塩酸 DM をメタノール 20 mL に溶解した。室温下、この溶液にエタノール 200 mL を添加して沈殿を生じさせた後、沈殿物を濾取、乾燥 (60℃、16 時間、減圧下) することにより赤褐色の結晶性粉末 0.9 g を得た。この粉末の X 線粉末回折法の測定結果は、図 1 の c) のとおりであった。

例 4 (比較例)

2 g の塩酸 DM をメタノール 20 mL に溶解した。室温下、この溶液にジエチルエーテル 200 mL を添加して沈殿を生じさせた後、沈殿物を濾取、乾燥 (60℃、16 時間、減圧下) することにより赤褐色の粉末 1.5 g を得た。この粉末の X 線粉末回折法の測定結果は、図 1 の d) のとおりであった。

例 5 (比較例)

20 2 g の塩酸 DM をメタノール 20 mL に溶解した。室温下、この溶液に 1-プロパノール 200 mL を添加して沈殿を生じさせた後、沈殿物を濾取、乾燥 (60℃、16 時間、減圧下) することにより赤褐色の粉末 0.9 g を得た。この粉末の X 線粉末回折法の測定結果は、図 1 の e) のとおりであった。

ノールとアセトン、ヘキサンもしくはジイソプロピルエーテルとの混合液を用いることができる。こうして得られる塩酸DM溶液は、次いで、晶析用の溶媒として、1-ブタノールまたは1-ブタノールとアセトン、ヘキサンもしくはジイソプロピルエーテルが添加され、結晶質塩酸DM
5 が形成される。この晶析段階は、前記の晶析用の溶媒が添加された後、約5℃～35℃、好ましくは、室温（18～27℃）で、また必要により冷却（約5℃）して、静置または緩和な攪拌下に行うことができる。こうして析出してくる結晶質塩酸DMは、それ自体既知の濾過または遠心処理にかけて採取することができる。

10 塩酸DMは市販品として入手できるし、また特開昭59-21394号公報（米国特許第4592999号明細書に対応する）に記載の方法に従って調製できる。本発明方法の出発原料としては、本発明の目的に沿う限りどのような方法によって得たものでも用いることができるが、その純度は一般的に、90%以上、好ましくは95%以上のものを用い
15 るのが好適である。

以下、例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明をこれらの例のいずれかに限定することを意図するものでない。

例1（比較例）

2gの塩酸DMをメタノール20mLに溶解した。室温下、この溶液
20 にアセトン200mLを添加して沈殿を生じさせた後、沈殿物を濾取、乾燥（60℃、16時間、減圧下）することにより赤褐色の粉末1.2gを得た。この粉末のX線粉末回折法の測定結果は、図1のa）のとおりであった。なお、測定条件は、ステップ角度0.02°、計数時間1.0秒、管電圧40.0kV、管電流20.0mAによる（以下同じ）。

対しては貧溶媒である溶媒を前記溶液に添加して晶析させる工程を含んでなる。

前記貧溶媒としては、少なくとも１－ブタノールを含む溶媒を用いることが重要であり、かような溶媒の典型的な例として、１－ブタノール
5 単独または１－ブタノールと他の有機溶媒（例、アセトン、ヘキサン、ジイソプロピルエーテル、等）との混合溶媒が挙げられる。一方、DMを溶解しうる溶媒としては、DMを溶解することができ、そして前記貧溶媒と相溶性であって、本発明の目的に沿うものであれば、いずれの溶媒も使用できる。限定されるものでないが、かような溶媒の典型例として、水、メタノール、エタノール及びこれらの２種以上の混合物が挙げられる。
10

以下、本発明の製造方法の好ましい態様を引用すれば、相対純度が90%を超える塩酸DM粉末をメタノールに溶解して溶液を形成（例えば、前記塩酸DM粉末対メタノールを重量比で、1：5～1：20にて用いる）した後、１－ブタノールまたは１－ブタノールとアセトン、ヘキサンもしくはジイソプロピルエーテルとの混合液（例えば、アセトン、ヘキサンもしくはジイソプロピルエーテルの比率が約60%まで）をメタノールに対して約1～20倍量の割合で前記溶液に添加して晶析させる工程を含んでなる。
15

20 なお、本発明に関して用いるところの、例えば、１－ブタノール／アセトンの表示は、１－ブタノールとアセトンが組み合わさって使用されることを意味する。したがって、本発明によれば、塩酸DM粉末を溶解される溶媒として、メタノール単独または塩酸DM粉末を溶解できる範囲内で、メタノールと１－ブタノールの混合液、メタノールと１－ブタ

図面の簡単な説明

図 1 は、塩酸 DM の粉末および各種結晶形態の X 線粉末回折法による測定結果を示すチャートである。b) が本発明に従う結晶質に由来するものであり、その他の a)、d)、e) および f) は無定形の塩酸 DM 粉末（比較粉末）の X 線粉末回折法の結果であり、そして c)、g) および h) は結晶質とみなせるが、本発明に従う結晶質の特性を示さないもの（比較結晶質）の X 線粉末回折法の結果を示すチャートである。

発明の具体的な記述

本発明による塩酸 DM の結晶質は、具体的には、X 線粉末回折法（デ
バイーシェラー法）により測定した場合に、特徴的 2θ 値 ($^{\circ}$) として、
少なくとも

6.18、7.88、9.82、11.60、13.30、15.80、2
0.88 および 23.12

を有する点に特徴がある（図 1 の b) 参照）。なお、本発明にいう「結
晶質」とは、単一の結晶またはそれらの集合物をいい、上記 X 線粉末回
折法の結果は、該集合物について得られるものである。

本発明に従う結晶質は、無定形粉末（図 1 の a)、d)、e)、f) に相当）および一応結晶質と認められるもの（図 1 の c)、g)、h) に相当）と、それらの結晶形態が明確に区別される。そして後述するよ
うに、b) の結晶質は、吸湿性、残留溶媒および化学的安定性の両方
において、極めて優れた特性を有する。

本発明に従う、前記結晶質の製造方法は、限定されるものでないが、一般的に相対純度が 90 % を超える塩酸 DM 粉末を、該 DM を溶解する溶媒に溶解して溶液を形成した後、該溶媒と相溶性であるが、DM に

れらが備える物理または化学的性質は重要な意義をもつことになる。例えば、化学的安定性に劣る場合には保存に厳重な注意を要することになり、吸湿性が高いと取り扱いが困難となり、また残留溶媒が認められる場合には、医薬品としての用途を考慮すると、致命的な短所にもなりかねないからである。

したがって、本発明の目的は少なくとも化学的安定性に優れ、好ましくは、さらに吸湿性が低くしかも残留溶媒が許容量である塩酸DMの固形製品を提供することにある。

発明の開示

10 本発明者らは、上記課題を解決すべく検討を重ねてきたところ、ある一定の溶媒系を用いて塩酸DMを晶析させたときに得られる塩酸DMの特定の結晶形態が優れた化学的安定性を示し、またその中の一種は吸湿性が低く、残留溶媒の問題も解消できることを見い出した。

したがって、本発明によれば、塩酸DMの結晶質であって、X線粉末
15 回折法により測定した場合の特徴的な 2θ 値(°)として、少なくとも
6.18、7.88、9.82、11.60、13.30、15.80、2
0.88 および23.12
を有する結晶質が提供される。

また本発明によれば、塩酸DMの含有溶液から上記結晶質を製造する
20 方法であって、

前記含有溶液が前記抗生物質の貧溶媒と該貧溶媒に相溶性であり、かつ該抗生物質を溶解しうる溶媒との組み合わせからなる溶媒系を用いて調製される工程、ならびにこうして調製された該溶液が晶析処理に供される段階を含んでなる方法、も提供される。

